Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Basel
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Suter

Ein Fall von Zystinsteinen in den Nieren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

HAROLD H. LEFFT

aus

New York
(U S. A.)

STETTEN/BASEL 1936
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. F. SUTER.

Tag der Promotion: 12. Mai 1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung:

Zystinurie ist eine Krankheit, die zu den seltensten Ausscheidungsanomalien der intermediaren Stoffwechselstörungen gehört. Im allgemeinen zeigen die Zystinuriker wenige Beschwerden, — nur dann wenn Zystinsteine sich bei ihnen entwickeln, manifestieren sich klinische Symptome. Von wichtiger Bedeutung ist die frühe Entdeckung und unmittelbare Bekämpfung dieses Leidens, um die unangenehmen Folgen der akkumulativen Wirkung der Harnsteine zu vermeiden. Um eine wertvolle Diagnose rechtzeitig stellen zu können, sind systematische Untersuchungen klinischer, mikrochemischer und radiologischer Natur unbedingt notwendig.

Eine Steigerung der Beschwerden kann selten auch stattfinden, wenn es zu einer entzündlichen Infiltration des Zystins in den Geweben kommt, wie es in einem Fall von *Umber* (1) beschrieben war. Im wesentlichen machen nur die Zystinsteine klinische Symptome. Diese (Koliken, Hämaturie, Pyelitis, Zystitis) unterscheiden sich nicht von denjenigen, die als Folgen banaler Steinbildung in den Harnwegen in Erscheinung treten. Die Differentialdiagnose ist nur durch den Nachweis von Zystinkristallen im Harn, zusammen mit dem positiven radiologischen Befund mit Sicherheit zu stellen.

Vorkommen:

Eine der interessantesten Erscheinungen dieser sehr seltenen Erkrankung ist ihre Neigung zu progredienter Erblichkeit. In einer Reihe von Fällen, die *Frankenthal* (2) bekannt sind, wurde die Vererbbarkeit dieses Leidens mit Sicherheit nachgewiesen. In verschiedenen Fällen, wo sämtliche Kinder einer Familie an Zystinurie erkrankten, wurde festgestellt, daß die betreffende Stoffwechselstörung auf mehrere Generationen übertragen wurde. Diese Familiendisposition war nach *Frankenthal* (2) schon vor hundert Jahren bekannt. Im ganzen wurden bis zum Ausbruch des Welt-

krieges ungefähr 170 Fälle von Zystinurie beschrieben. Nach *Gottstein* (3) sind Zystinsteine sehr selten, die Zystinurie dagegen viel häufiger. Die entsprechende Proportion ist ungefähr 2,5 : 100, und zeigt wie äußerst selten die Zystinsteine zum Vorschein treten.

Pathogenese:

Zystinurie beruht nicht nur auf der Stoffwechselstörung des Zystins, sondern ist in höherem Grade die Folge einer allgemeinen Stoffwechselinsuffizienz der Aminosäuren. Die spontane Ausscheidung verschiedener intermediärer Abbauprodukte, wie Tyrosin, Leuzin, Kadaverin und Putreszin, ist bei den Zystinurikern wiederholt beobachtet worden. Anstatt, daß per os administriertes Tyrosin, Leuzin, Asparaginsäure und Proteinzystin sich in Kohlendioxid, Wasser, Ammoniak, Harnstoff und Schwefelverbindungen umwandeln, gehen diese Substanzen unverändert in den Harn über. Genau wie der Diabetiker die Spaltungsprodukte des Kohlehydratstoffwechsels — d. h. die Dextrose — nicht weiter verbrennen kann, so ist auch der Zystinuriker nicht imstande, die Endprodukte der Eiweißspaltung — Zystin und andere Aminosäuren — normal zu verwerten, und scheidet sie infolgedessen, wie der Diabetiker den Traubenzucker, aus. In vielen Fällen vermag der Zystinuriker eben die α-Aminosäuren, bezw. die basischen Diaminesäuren nicht weiter zu verbrennen. Aus diesem Verhalten der alimentären und spontanen Aminosäureausscheidung hat *Neuberg* (4) verschiedene Grade der Zystinurie abgeleitet, gerade wie man bei Diabetes leichtere und schwerere Formen unterscheiden kann. Nach *Neuberg* unterscheidet man bei der Zystinurie folgende Entwicklungsstufen:

1. Diejenigen Zystinuriker, die nur Zystin ausscheiden, aber die noch künstlich eingeführte Monoaminosäuren und verfüttertes Zystin zu verbrennen vermögen. Diese Gruppe bildet den leichtesten Grad von Zystinurie.

2. Bei dem zweiten Grad der Störung ist eine mangelhafte Verbrennung verfütterter Monoaminosäuren zu konstatieren, während spontan nur Zystin im Harn erscheint.

3. Die dritte Kategorie charakterisiert sich durch die spontane Ausscheidung von Zystin, Aminosäuren (Tyrosin und Leuzin) und manchmal Diaminen (Putreszin und Kadaverin). Diese Gruppe bildet die schwersten Fälle.

Die Quantität von Zystin, die zur Ausscheidung gelangt, dient als Maßstab der Intensität der Stoffwechselstörung. So wenig wie jeder Diabetes von einer Azetonkörperausscheidung begleitet ist, so wenig besteht bei Zystinurie eine „Diaminurie", und ebenso wie bei Glykosurie die Toleranz für andere Kohlehydrate schwankt, bestehen bei der Zystinurie Unterschiede bezüglich des Schicksals der verschiedenen Aminosäuren. Bei normalen Individuen kann Zystin innerhalb gewissen Grenzen verbrannt werden. Bei Eingabe von größeren Dosen, d. h. mehr als 8 Gramm (1) wird Zystin nicht mehr abgebaut, sondern unverändert ausgeschieden.

Ätiologie:

Zur Erklärung der Entstehung dieser Anomalie sind vielfache Theorien erfunden worden. In Bezug auf die Zystinurie nimmt man an, daß im Darm die Diamine durch spezifische Bakterien, die bei chronischer Intoxikation auftreten, gebildet werden. Die von dem Verdauungskanal resorbierten Diamine sollen dann das Zystin in ähnlicher Weise, wie Benzoesäure das Glykokoll, vor der Verbrennung im Körper schützen, und zwar durch den Aufbau von lockeren Verbindungen, die nach ihrer Passage durch die Nieren wieder gespalten werden. Gegen diese Theorie lassen sich folgende Einwände erheben.

Dieses Verhalten der oxydativen Prozesse im Organismus ist durchaus nicht charakteristisch, weil viele Fälle beschrieben sind, die ohne gleichzeitige Diaminurie einhergehen, und umgekehrt kommt Diaminurie bei Malaria und Cholera ohne Zystinurie vor.

Ferner hat *Baumann* (5) gezeigt, daß nach Verfütterung mit Diaminen eine Zystinurie beim Menschen nicht zu erzeugen war. Außerdem sind Fälle bekannt, wo Diaminurie nach Bekämpfung der Darminfektion mit Desinfizientien verschwand, die Zystinurie dagegen persistierte. Ebenfalls gegen die Richtigkeit der Infektionstheorie spricht die lebenslängliche Dauer der Krankheit (*Moreigne* 6). Wenn wir aber das häufige Zusammentreffen der Zystinurie mit Konstipation berücksichtigen, so sind wir demnach gezwungen, diese Theorie nicht vollkommen zu verwerfen.

Nach anderen Ansichten ist die Zystinurie eine Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels, insbesondere in Bezug auf den Abbau der Aminosäuren. Das Zystin wäre nach dieser Theorie ein Eiweißspaltprodukt, das der Zystinuriker nicht in normaler Weise

verwerten kann, und deshalb teilweise ausscheidet. Die anderen Endprodukte der Eiweißspaltung unterliegen ihrem gewöhnlichen Schicksal im Organismus. In vielen Fällen treten aber freie monomolekuläre α-Aminosäuren in ungewöhnlichen Mengen auf, weil der Zystinuriker sie ebenfalls nicht zu verbrennen vermag, und sie zusammen mit dem Zystin unverändert ausscheiden muß.

Eine Frage, die uns für unseren Fall ganz besonders beschäftigt, ist die Steinbildung bei der Zystinurie. Man hat bis vor kurzem hauptsächlich angenommen, daß Störungen im Kolloidsystem des Urins Schuld seien für die Steinbildung. *Ebstein* (7) hat gezeigt, daß die wasserunlöslichen Bestandteile der Harnsteine, d. h. die Kristalloide, durch Adsorption an irreversible Schutzkolloide im Dispersionssystem gehalten sind. Dieser Zustand kann sich nach *Lichtwitz* (11), bei bestimmten Stoffwechselstörungen ändern, und die Fähigkeit, die normale Menge Kristalloide, die täglich ausgeschieden wird, in Lösung im Urin zu halten, geht infolgedessen verloren. Wenn Kristalloide in abnormen Mengen produziert werden, so vermögen die Schutzkolloide sie nicht mehr in Lösung zu behalten. Die ausgefallenen Salze bilden dann Steine. Die Kristalloide werden ebenfalls ausgefällt, wenn die Schutzwirkung der Kolloide gestört ist, wie bei der Produktion von abnormalen Kolloiden, die aus metabolischen Quellen oder aus einer bakteriellen Entzündung herstammen.

Gestützt auf neuere Experimente bei Ratten, wo infolge A-Vitamin-armer Diät Nephrolithiasis auftritt, besteht die Möglichkeit einer analogen Entstehung der Zystinsteine. Bei gleichzeitigem Fehlen von Vitamin C fand man, daß der Grad wie auch die Itensität der Calculusformation sich erhöhten (7).

Nach den Sektionsbefunden klärte sich der Mechanismus der Entstehung zum Teil auf, indem eine hochgradige Degeneration des Nierenepithels konstatiert wurde. Das desquamierte, keratinisierte Epithel, wie wir heute wissen, kann der Ort für Steinbildung in den Harnwegen sein. *Joly* (8) glaubt, daß diese Steinformation die Folge des Vitamindefizits ist, zusammen mit einem unbekannten Vorgang seitens des Kolloidgleichgewichtes im Harn, durch den die Fähigkeit, steinbildende Substanzen in Lösung zu halten, verloren geht.

Gegen die vielfachen Theorien, die bis heute aufgestellt wurden, lassen sich erhebliche Bedenken geltend machen. Jedenfalls,

nach den vorausgegangenen Feststellungen kann man die Bildung von Zystinsteinen nicht mit Sicherheit auf einen einzigen Faktor zurückführen, sondern es muß sich vielmehr um das Zusammenwirken verschiedener Faktoren handeln.

Diagnose: Die Zystinurie ist eine relativ seltene Krankheit, die gelegentlich schon im jugendlichen Alter, ja sogar im Kindesalter, beobachtet worden ist. Bei Kleinkindern ist der Verlauf immer bedenklich. *Lignac* (13) teilt die Krankengeschichten von drei Kindern mit (2 Knaben im Alter von 2—3 Jahren, ein Mädchen von 14 Monaten), mit körperlicher Unterentwicklung, von denen eines an Pentosurie litt, die zwei anderen nierenkrank waren. Der Tod erfolgte in allen drei Fällen an fortschreitender Entkräftung (infolge Atrophie), und die Autopsie deckte Zystinablagerungen in fast allen Organen, besonders in der Milz, auf. Die Zystindiathese bei Kindern macht fast keine klinischen Symptome, außer Verdauungsstörungen und manchmal rheumatischen Muskelschmerzen, die auf Zystinablagerung in der Muskulatur mit aller Wahrscheinlichkeit zurückzuführen ist.

Bei der Zystinurie des Erwachsenen sind ebenfalls keine klinischen Symptome vorhanden. Nur bei zufälliger Untersuchung des Harns wird man auf die Diagnose des Leidens stoßen. Gewöhnlich machen sich Symptome erst geltend, wenn eine Nephrolithiasis schon besteht.

Ein solcher Fall wurde von uns beobachtet.

Fall: A. G., 38 Jahre alt, von Beruf Maurer.

Familienanamnese: Vater lebt und ist gesund, Mutter starb mit 25 Jahren an Lungentuberkulose. Drei Brüder sind alle gesund. Keine Nierenleiden bestehen in der näheren Verwandtschaft. Zwei Onkel haben an Magenleiden gelitten und wurden deswegen operiert, beide gleichfalls an der Blase. Man hat jedoch außer Blasenschwäche nichts gefunden. Es scheint, als ob es sich um eine nervöse Familie handelt.

Persönliche Anamnese: In der Kindheit hat der Patient doppelseitige Parotitis durchgemacht, worauf der linke Hoden atrophisch wurde. Im Jahre 1918 hat er an einer Grippe ohne Lungenentzündung in St. Gallen gelitten. Bis er nach Basel gekommen ist, war er nie in einem Spital. Er hat immer viel Kaffee mit Kirsch getrunken. Er bekam im Sommer 1933 einen Nierenkolikanfall auf der rechten Seite, ebenso einen sehr schweren im

März 1934, wobei während zwei Tagen des Anfalls eine Anurie bestand. Eine Harnflut ist nach der Anurie aufgetreten, und der Abgang von einem kirschgroßen Konkrement und von viel Sand unter heftigen Schmerzen war bei dem Patient beobachtet worden. Im März 1935 hat der Patient einen letzten Anfall mit Hämaturie gehabt. Alle Koliken waren rechts.

Er wurde von Dr. *Campell* in Pontresina im Dezember 1934, im Januar und April untersucht und es zeigte sich, daß im linken Nierenbecken ein großer und viele kleine Steine röntgenologisch nachweisbar waren. Ferner ist der Abgang von Zystinkristallen im Harn damals zum ersten Mal mikroskopisch nachgewiesen worden. Sein Kräfte- und Ernährungszustand waren gut. Sein Körperbau war von pyknischem Typus. An den Genitalien war der linke Hoden vollständig atrophisch und klein.

Am 21. Mai 1935 ist die Pyelolithotomie links von Herrn Professor Dr. *Suter* ausgeführt worden, der einen fingergliedgroßen, 3 Gramm schweren Stein, eingeklemmt im Anfangsteil des Ureters, und dahinter 15 kleine Steine im erweiterten Pelvis fand. Die entfernten Steine (4,2 Gramm in toto) bestanden aus reinem Zystin. Die Untersuchung der Steine auf Zystin durch die physiologisch-chemische Anstalt der Universität Basel war eindeutig positiv.

22. Mai: Der Patient erholte sich gut nach der Operation. Zystinkristalle fanden sich konstant im Urin.

23.—30. Mai: Der Patient zeigte weitere rasche Erholung. Immerhin fanden sich die gewöhnlichen sechseckigen Zystintafeln regelmäßig im Harn, oftmals in sehr großen Mengen. Der Patient verließ das Bett. Der Urin war zunächst neutral, dann alkalisch. Beim alkalischen Harn fand man kein Zystin, aber vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten waren nachweisbar.

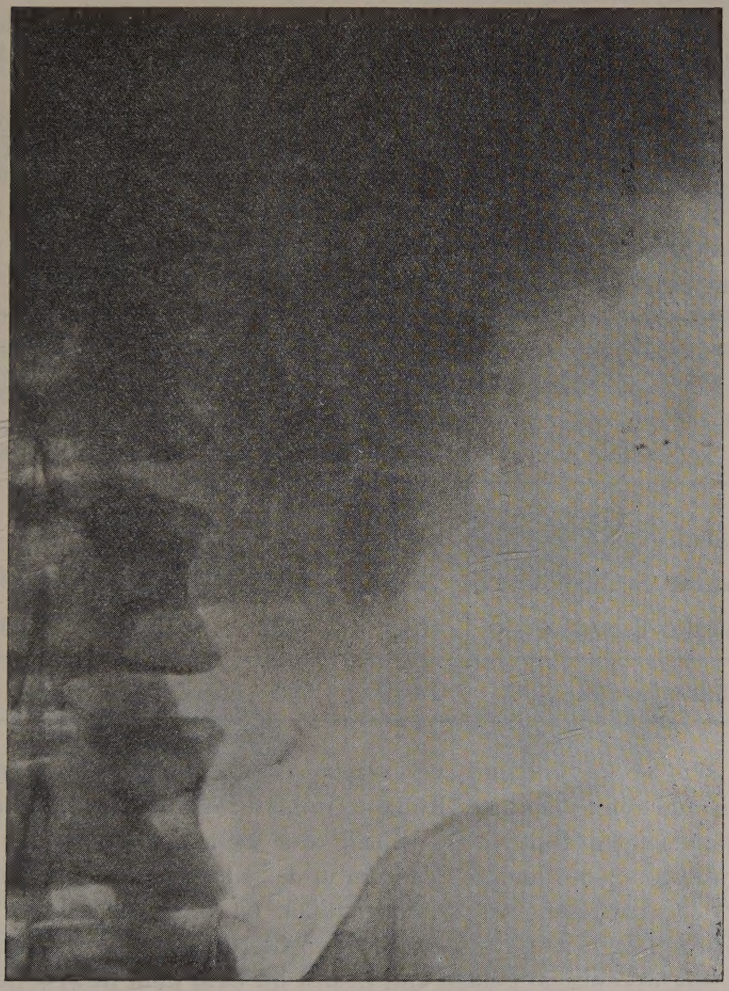
31. Mai: Unter Koliken links gingen zwei kleine Steinchen ab, sowie auch viele Zystinkristalle. Der Urin war neutral.

1. Juni: Zwei weitere Steinchen gingen ab.

3.—4. Juni: Urin neutral; keine Zystintafeln waren vorhanden; viele Stäbe, keine Leukocyten, hie und da ein Erythrocyt. Die Wunde war bis auf eine kleine Drainstelle geheilt. Der Patient wurde am 4. Juni an die Klinik von Prof. *Stähelin* für weitere Untersuchung überwiesen.

K l i n i k : Am 6. Juni hat man eine Abdomenleeraufnahme auf der Klinik gemacht. Die Nierenschatten erschienen beidseits etwas vergrößert. Innerhalb des linken Nierenbeckens fanden sich vier etwas über stecknadelkopfgroße, rundliche Schatten, innerhalb des rechten Nierenschattens, neben der letzten Rippe, ebenfalls kleinere Verschattungen. Es dürfte sich in diesem Fall wohl

um neue Zystinkonkremente handeln. Ein kleiner runder Schatten neben der Spina ischiadica konnte ebenso gut eine Phlebolith sein.



Radiogramm

Eine Blutuntersuchung am 5. Juni ergab die folgenden Resultate: Der Gesamtschwefel (als H_2SO_4) war 10,5 mgm. %, der Aminosäure-Stickstoff 7,5 mgm. %, Harnstoff 34 mgm. %, Reststickstoff 53,2 mgm. %. Das Serumeiweiß war 7,7 %, Bilirubin im Serum normal. Flockungsreaktion nach Takata negativ. Wassermann negativ. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war beim Eintritt deutlich erhöht (38 mm in der ersten Stunde) offenbar als

Folge des operativen Eingriffes, denn sie sank im Verlaufe des Spitalaufenthaltes auf 10 mm für die erste Stunde.

Der Grundumsatz war normal, + 1 % nach *Dubois*, ebenso war die spezifische dynamische Eiweißwirkung annähernd normal.

Ein *Volhard*scher Wasserversuch ergab gute Ausscheidung (1325 cm^3 in den ersten 4 Stunden, Verdünnung bis 1001 und Konzentration bis 1020).

Am 16. Juni 1935 erfolgte der Austritt aus dem Spital, völlig beschwerdefrei. Im Urin aber, waren dauernd noch Zystinkristalle ausgeschieden.

Bei unserem Patient ergaben die chemischen Analysen des Harns auf Schwefel die folgenden Resultate:

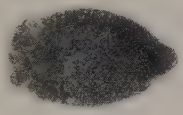
	10. VI. 1935		**11. VI. 1935**	
	als H_2SO_4 in 100 cm^3 Harn	als H_2SO_4 in Tagesmenge Harn (2,4 Lt.)	als H_2SO_4 in 100 cm^3 Harn	als H_2SO_4 in Tagesmenge Harn (1,8 Lt.)
	mgm.	g.	mgm.	g.
Sulfatschwefel	107,4	2,6	137,6	2,5
Gepaarte Schwefelsäure	23,5	0,52	18,3	0,33
Neutraler Schwefel	13,4	0,32	15,5	0,29
Gesamtschwefel	144,3	3,5	171,4	3,1

Wie vorher erwähnt, verursachen reine Zystinsteine klinisch keine anderen Symptome (Koliken, Hämaturie etc.) als die übrigen vorkommenden Harnsteine. Einzig der Befund von Steinen im Harntraktus, oder andere Schatten in der Nierengegend im Verein mit dem Auftreten von Zystinkristallen im Harn, deutet auf die klinische Diagnose „Zystinsteine" hin. Allerdings ist das chemische und mikroskopische Fehlen von Zystin im Urin kein Beweis dafür, daß die Steine nicht aus Zystin gebaut sein können. Wie wir in dem vorliegenden Fall gesehen haben, kann das Zystin gelegentlich aus dem Harn verschwinden.

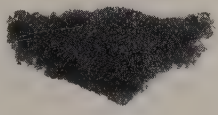
Die Zystinsteine verhalten sich je nach ihrer entsprechenden Dichte und Gestalt radiographisch verschieden. Als differentialdiagnostisches Mittel für die anderen Steinformen könnte die Röntgen-Durchleuchtung eine wichtige Rolle spielen, aber wir müssen die Struktur der Körpergewebe sowohl wie die Technik

des Röntgenverfahrens berücksichtigen. Wenn wir diese Faktoren in Betracht ziehen, so ist es leicht zu verstehen, warum nicht alle Steinformen röntgenologisch unter gleichen Bedingungen zu untersuchen sind. Jedenfalls müssen wir alles im positiven Röntgenbefund mehr oder weniger relativ betrachten.

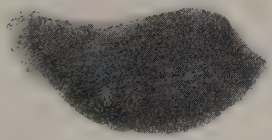
Da das spezifische Gewicht der Zystinsteine sehr groß ist, sind ihre Schatten leicht nachzuweisen. Wenn wir die Permeabilität der verschiedenen Steine für Röntgenstrahlen miteinander vergleichen, so finden wir, daß die Phosphat- und Oxalatsteine den stärksten Schatten liefern, während die Uratsteine infolge ihres niedrigen spezifischen Gewichtes manchmal sehr schwer nachzuweisen sind. Dagegen sind die Zystinsteine gemäß ihrer Dichte nur eine Spur heller als ein ungefähr gleich großer und gleich dicker Phosphatstein (10). Diese Skala der Durchlässigkeit der Nierensteine für Röntgenstrahlen ist durch das beigefügte Radiogramm ersichtlich. Nach *Lichtwitz* (11) sollen die Komponenten der Konkremente, je nachdem sie kolloider oder kristalloider Natur sind, die



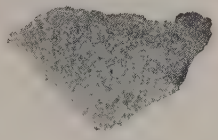
Zystin



Kalziumoxalat



Kalziumcarbonat



Harnsäure

Röntgensichtbarkeit beeinflussen. Die Zystinsteine sind nur dann diagnostizierbar, wenn steinverdächtige Schatten in der Nierengegend durch den Zystinbefund im Harn unterstützt sind.

Je nach der Entwicklung der Steinbildung ist der Befund ein sehr verschiedener. Einmal werden mehrere bohnenförmige bis hühnereigroße Konkremente gefunden, während in mehr vorgeschrittenen Fällen die Steine die stumpf-zapfenförmige Kelchfortsätze vollständig ausfüllen und eine Ausgußform des Nierenbeckens erzeugen (12). In einem Fall von *Fenwick* (10) wurden zwei große Schatten in der Nierengegend gefunden, die auf der rechten Seite durch 400, auf der anderen Seite durch 10 Konkre-

mente bedingt waren. Bei unserem Patient war im Anfangsteil des linken Ureters ein pflaumengroßer Stein eingeklemmt, und bei der Wasserspülung während der Pyelolithotomie entleerten sich 16 kleinere und größere Konkremente. Dieselben waren aus Zystin aufgebaut und zeigten auch dessen Eigenschaften.

Im Durchschnitt besaßen sie eine glatte, wachsgelbe Oberfläche mit Perlmutterglanz. Sie zeigten ovale bis ellipsoide Form, ihre Konsistenz war wachsartig-weich bis ziemlich hart. Auf der Schnittfläche waren blattig-strahlige Aggregate zu sehen, mit deutlicher Radiärstruktur von Zentrum gegen die Peripherie hin.

Bei der chemischen Untersuchung einer größeren Zahl von Nierensteinen findet man sehr selten nur eine chemisch reine Substanz in den Konkrementen. Die meisten Steine sind aus zwei, drei oder mehr chemisch ganz verschiedenen Bestandteilen zusammengesetzt, welche die Struktur derselben wesentlich beeinflussen.

Man hat früher angenommen, daß Zystin in zwei kristallisierenden, strukturisomeren Formen im Urin vorkommt. In der Form von sechsseitigen Tafeln wurde es „Proteinzystin", in den von nadelförmigen Kristallen „Steinzystin" genannt. *Fischer* und *Suzuki* vertreten die Ansicht, daß beide Produkte vollständig identisch sind, während *Neuberg* in ihnen zwei isomere Körper sieht (2). Jedenfalls genügt heute für die Diagnose schon der Befund der typischen sechseckigen Tafeln. Man wird die typischen hexagenen Kristalle mit Leichtigkeit wiedererkennen, wenn man sie nur einmal gesehen hat. Die Tafeln sind regelmäßige Sechsecke und die einzelnen Winkel betragen 120 °. Beim Drehen der Mikrometerschraube erkennt man einen doppelt konturierten Rand, der uns beweist, daß die Seitenflächen niedrig sind. Der mikroskopische Nachweis gelingt viel leichter durch Zusatz von verdünnter Essigsäure zum Urin. In Ammoniak oder Natronlauge sind die Zystinkristalle leicht löslich, aber in Essigsäure, Wasser, Alkohol und Äther unlöslich.

Das Zystin läßt sich chemisch im Harn auf verschiedene Art nachweisen, und zwar ist für die qualitative wie die quantitative Untersuchung der Schwefelgehalt ausschlaggebend. Zystin hat folgende Formel: $COOH.\,CH.\,NH_2.\,CH_2.\,S—S.\,CH_2.\,NH_2.\,CH.\,COOH$. Es entsteht durch die Oxydation von zwei Molekülen Zystein. Diese Reaktion spielt eine wichtige Rolle bei der Übertragung des Sauerstoffs vom Blut in die Gewebe.

Für den quantitativen Nachweis hatte man sich lange Zeit mit der Bestimmung des nicht-oxydierten (neutralen) Schwefels begnügt. Dieser Schwefelwert war maßgebend für die Menge des Zystins, die vom Körper ausgeschieden wurde (2). Heute wissen wir, daß die Umwandlungsprodukte des Zystins hauptsächlich in vier verschiedenen Verbindungsformen, nämlich als Sulfat, Ätherschwefel, neutraler Schwefel und als basische Verbindungen, auftreten.

Normalerweise beträgt die Tagesmenge des ausgeschiedenen Zystins 1,8—3,7 Gramm. Unser Fall näherte sich der oberen Grenze mit 3,1—3,5 Gramm (siehe Tabelle). Der Neutralschwefel — 0,29 resp. 0,32 Gramm — beträgt rund 8 % der Gesamtschwefelmenge. Nach *Rona* ist 5 % normal, nach *Neuberg* ist 14 % bis 25 % normal. Nach *Lichtwitz* (9) sollte das Verhältnis: Sulfatschwefel zu Neutralschwefel beim Normalen 4 : 1, beim Zystinuriker 3 : 2 bis 2 : 3 sein. In unserem Fall ist dieses Verhältnis umgekehrt — mit relativer Vermehrung des Sulfatschwefels an Stelle des Neutralschwefels. Das Verhalten der Schwefelgruppen zueinander ist noch nicht vollständig abgeklärt, und in einer größeren Zahl der Fälle stellen sich verschiedene Variationen ein (5). Die obigen Analysen nach Belastung mit schwefelreicher Kost könnten leider bei unserem Patienten wegen Austritt aus der medizinischen Klinik nicht weiter durchgeführt werden.

Prognose:

Die Prognose ist bei Zystinurie nur bei Kindern nicht günstig. Die Zystinurie bleibt meistens eine harmlose Affektion, die das Leben und die Gesundheit des Trägers nicht im mindesten beeinflußt. Es sind Fälle in der Literatur beschrieben worden, die jahrzehntelang ohne Symptome verliefen. Die Komplikation der Zystinsteinbildung ist durchaus nicht die Regel, eher die Ausnahme, und macht die Prognose stets zweifelhaft. Die betreffenden Patienten sind im höchsten Grade gefährdet, wenn sich Konkremente in ihren Harnwegen bilden. Wenn man bedenkt, daß im weiteren Verlauf von Steinbildungen, Pyelitis, Pyelonephritis und Zystitis, evtl. sogar Anurie und Urämie sich einstellen können, so wird die Unsicherheit der Prognose sofort klar. In Fällen, wo eine wirkliche „Zystindiathese“ (2) sich entwickelt und eine gichtähnliche diffuse Ablagerung von Zystin in den inneren Organen stattfindet, ist man

gezwungen, die Prognose als sehr unsicher anzusehen. Eine spontane Heilung des Leidens ist sehr selten. Das Allgemeinbefinden der Patienten kann aber bei sehr sorgsamen therapeutischen Maßnahmen jahrelang unbeeinflußt bleiben.

Therapie:

Crowell war der erste, der durch therapeutische Mittel Zystinsteine in Lösung brachte, und zwar konnte er röntgenologisch die Desintegration von Zystinsteinen demonstrieren (6). In verschiedenen Fällen konnte er bei systematischer Behandlung die Zystinlithiasis zum Verschwinden bringen. Durch wiederholte enterale Zufuhr von Natriumbikarbonat hat er den Harn zuerst alkalinisiert. In der Tat sinkt bei möglichst intensiver Alkalinisierung des Urins die Ausscheidung des Zystins in Form von Kristallen erheblich. Als zweite rationelle Maßnahme hat er die Eiweißzufuhr in der Nahrung eingeschränkt, und dadurch die Ausscheidung von Zystin vermindert, da das Zystin den Eiweißkörpern — und zwar überwiegend den alimentär eingeführten — seine Entstehung verdankt. Eine erhebliche Einschränkung von Eiweiß in der Nahrung läßt sich nur für kurze Zeit durchführen. Besonders für Kinder, die Eiweiß zum Körperaufbau unbedingt brauchen, ist diese Methode nicht zu empfehlen. Als weitere therapeutische Maßnahme gegen Zystinsteine, die bereits zur Infektion der Harnwege geführt haben, eignen sich Spülungen mit alkalisch-antiseptischen Lösungen. Man soll in Abständen von 2 bis 3 Tagen mit den erwärmten Mitteln spülen und dieselben 5—15 Minuten einwirken lassen (6). Wo keine Infektion besteht, soll man das Einführen von Instrumenten in die Harnwege unterlassen. Wenn Zystinsteine im Nierenbecken durch ihre Größe zu unangenehmen Folgeerscheinungen (Pyelozystitis, Koliken) der Lithiasis führen, so tritt die chirurgische Behandlung in ihre Rechte. In unserem Falle war schon früher einmal Anurie für 2 Tage eingetreten, und bei der Untersuchung fand sich ein großer Stein im linken Nierenbecken, der, wie sich bei der Operation herausstellte, zu einer teilweisen Absperrung des Urinabflusses aus der Niere Veranlassung gab. Die Niere war vergrößert und hart. In diesem Falle bestand also eine Indicatio vitalis für einen operativen Eingriff, da bei der lebhaften Konkrementbildung die Möglichkeit einer Steineinklemmung rechts, und damit das Zustandekommen einer zweiten Anurie vor-

auszusehen und nur durch die Beseitigung der Steine aus der linken Niere zu vermeiden war.

Es ist selbstverständlich, daß wir auch unserem Patienten eine entsprechende Diät und eine Alkalitherapie vorgeschrieben haben.

Schon während des Aufenthaltes in der Klinik nahm er Natronbikarbonat in großen Dosen, und dabei war ein Verschwinden des Zystindepots mit dem Alkalischwerden des Urins zu beobachten.

Literaturverzeichnis.

1. *Umber, F.:* Intermediäre Ernährung und Stoffwechsel-Krankheiten, *Urban & Schwarzenberger,* 1929. Wien-Berlin.
2. *Frankenthal, L.:* Über Zystinurie und Zysteine, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Leipzig, 1914, Band 131, 442—465.
3. *Gottstein:* Nephrolithiasis, Handbuch der Urologie, 4, Spezielle Urologie II, 294—295.
4. *Neuberg* und *Manasse:* Ber. d. Deutschen Chem.Gesellschaft, 1905, 38, 2359.
5. *v. Noorden, C.:* Pathologie des Stoffwechsels, 1907, Berlin, Kap. 9.
6. *Crowell, A. J.:* Cystin Nephrolithiasis, Surg., Gynec. and Obst., 38, 87—91.
7. *Priestley* and *Counseller:* Present Conception of Renal Lithiasis, J. A. M. A., 1935, No. 15, 104, 1309—1314.
8. *Joly, J. S.:* Stone and Calculus Disease of the Urinary Organs, London, 1929, Chapt. 3.
9. *Lichtwitz, L.:* Zystinurie, Handbuch der Inneren Medizin, 2. Auflage, 963—965.
10. *Fenwick, E. H.:* The Value of Radiography in the Diagnose and Treatment of Urinary Stone: a Study in Clinical and Operative Surgery, London, 1908.

11. *Lichtwitz* u. *Stern:* Grundlage der Konkrementbildung, Medizinische Kolloidlehre, 1935, 114—144, 155, 156.

12. *Keyser, L. D.:* Recurrent Nephrolithiasis, J. A. M. A., 1935, No. 15, 104, 1299—1306.

13. *Lignac:* Krankheitsforschung, 1925, Bd. 2.

Weitere Literatur:

Braasch, W. F.: Urography, 2nd. Ed., Philadelphia und London, 1927.

Rumpel, O.: Die Diagnose des Nierensteines mit Hilfe der neueren Untersuchungsmethoden, Hamburg, 1903.

Hinman, F.: Principles and Practise of Urology.

Müller, A.: Über Zystinurie und Zystinsteine, 1911, Wiener Klin. Wochenschrift, Nr. 37 u. 38.

Neumann: Zystinsteine und Zystinurie, Berliner Klin. Wochenschrift, 1914, 51.

Higgins, C. C.: Production and Solution of Urinary Calculi, J. A. M. A., 1935, No. 15, 104.

Lichtenstern u. *Kienbock:* Wiener Med. Wochenschr., 1903, 16.

Nakano, H.: Atlas der Harnsteine, Leipzig u. Wien, 1925.